

Würzburg, 1959

Aus der Universitäts-Frauenklinik Würzburg
Komm. Leiter: Prof. Dr. med. Viktor Dubrausky

BERICHT ÜBER ANGEBORENE FEHLBILDUNGEN
AN DER WÜRZBURGER UNIVERSITÄTSFRAUENKLINIK VON
1941 - 1958

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY

vorgelegt von
Anneliese Hermjohanknecht
aus Bottrop

Würzburg 1959



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153517_0104

Aus der Universitäts-Frauenklinik Würzburg
Komm. Leiter: Prof. Dr. med. Viktor Dubrauszký

BERICHT ÜBER ANGEBORENE FEHLBILDUNGEN
AN DER WÜRZBURGER UNIVERSITÄTSFRAUENKLINIK VON
1941 - 1958

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Anneliese Hermjohanknecht
aus Bottrop

Würzburg 1959

Referent: Professor Dr. med. V. Dubrauszky

Tag der Promotion:

31. 7. 59

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

MEINEN VERSTORBENEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Allgemeine Aetiologie der Mißbildungen	2
a) Definition	
b) causale Genese	
c) formale Genese	
Untersuchungsgut von 1941 - 1958	11
Analyse der Statistik:	11
a) Anzahl der Mißbildungen in den letzten 18 Jahren	
b) Aufschlüsselung in einzelne Jahre	
c) Verhältnis der lebenden zu toten Kindern	
d) Formen von Entwicklungsstörungen	
e) Häufigkeitsskala und spezielle Aetiologie einzelner Mißbildungen	
Analyse der mütterlichen Anamnesen:	26
a) Verteilung auf Altersgruppen	
b) Auswertung der Familienanamnese	
c) Auswertung der Eigenanamnese:	
1) unregelmäßige Menstruation	
2) Aborte	
3) frühere Geburten	
4) Geburten nach Lagekorrekturen des Uterus u. anderen gynäkologischen Operationen	
5) Schwere Allgemeinkrankheiten	
d) Störungen im Verlauf der Schwangerschaft	
1) Infektionskrankheiten	
2) Pyelitis gravidarum	
3) Gallenblasenerkrankungen	
4) Toxikosen	
5) Blutungen in der Frühphase	
6) Anomalien der Placenta	
7) Sonstiges	
Zusammenfassung	33
Literatur	I

EINLEITUNG

Die vorliegende Arbeit gibt einen Bericht über die angeborenen Mißbildungen an der Würzburger Universitätsfrauenklinik aus den Jahren 1941-1958. Es folgen statistische Angaben über die Häufigkeit der Mißbildungen, aufgeschlüsselt nach Jahren, über Lebensaussichten der geschädigten Kinder und Häufigkeitsscala der verschiedensten Formen von Entwicklungsstörungen mit spezieller Aetiologie einzelner Formen. Besonderes Gewicht wurde auf die Familienanamnese und die mütterliche Vorgeschichte gelegt und dabei vor allem die Störungen im Verlauf der Schwangerschaft ausgewertet. Gleichzeitig soll diese Arbeit als Fortsetzung der Beobachtungen von KRAUSE, WEISS und WÜRDEMANN gelten, die das Geburtengut der Würzburger Universitätsfrauenklinik von 1903-1940 untersuchten. Den Ausführungen wird ein Kapitel über die neueren Erkenntnisse der allgemeinen Aetiologie der angeborenen Mißbildungen vorangestellt.

ALLGEMEINE ÄTIOLOGIE DER MIßBILDUNGEN

Das Interesse für Mißbildungen ist viel älter als die von MENDEL begründete Erbbiologie. Im Altertum führten Mißbildungen zu mythologischen Vorstellungen, was noch heute an den Bezeichnungen für die Entwicklungsstörungen zu sehen ist. (Sirene, Cyclop). Götter, Halbgötter oder Teufel waren, wie die Griechen meinten, die Urheber der Wundergebilde (RÖSSLE, GESENIUS).

Definition

Seit den Erforschungen der Embryologie und Entwicklungsphysiologie haben wir genaue Kenntnisse über die Formgestaltung des Körpers. Danach sind Mißbildungen Veränderungen im Aufbau des ganzen Organismus oder einzelner Organe, welche in der Bildungsepoche des Organismus, also während der Embryonalperiode, entstehen. Die nach der Embryogenese eintretenden Fehlbildungen sollte man nach BÜCHNER nicht zu den Mißbildungen rechnen, sondern von ihnen als Reifungshemmungen und -störungen abgrenzen. Auch BICKENBACH trennt die Folgen fetaler Erkrankungen mit intrauterinen Defektheilungen von den Mißbildungen im strengen Sinn des Wortes ab.

Causale Genese

Auf verschiedene Art und Weise können Mißbildungen entstehen. Bei vielen ist die Störung hereditär endogen bedingt; die fehlerhafte Anlage in der Ei- bzw. Samenzelle wird durch die Vorfahren regelmäßig oder unregelmäßig weitergegeben. Erbfaktoren, die zu einem Absterben der Frucht vor Erreichen des fortpflanzungsfähigen Alters führen, werden als Letalfaktoren bezeichnet. Die Wirkung dieser Faktoren kann intrauterin, kurz oder erst einige Zeit nach der Geburt in Erscheinung treten. HADORN vermutet, daß auch menschliche Mißbildungen durch Letalfaktoren, die durch spontane Mutationen entstehen, verursacht werden, doch ist ihre Verteilung schwer abzuschätzen. Von außen kommende, exogene "Störfaktoren" (BURKHARDT) können je nach Zeitpunkt des Einsetzens der Noxe entweder Ei- oder Samenzelle, Zygote und deren Entwicklungsablauf schädigen und

zu Mißbildungen führen. Eine Unterscheidung der exogen entstandenen Defekte von den endogen bedingten ist nur schwer zu machen. BÜCHNER glaubt sogar, daß die durch exogene Ursachen entstandenen Mißbildungen häufiger sind als die erblichen.

Vor nicht langer Zeit wurde die Vererbung von Mißbildungen einseitig überbewertet, bis dann tierexperimentelle Forschungen über die umweltsbedingten Ursachen von Mißbildungen intensiviert wurden. Schon 1936 und 1937 machte OSTER-
TAG auf exogene Ursachen aufmerksam, er fand damals schon einen Zusammen-
hang zwischen Blutungen in der Schwangerschaft und Fehlbildungen im Bereiche
des Neuralrohres. Doch erst einige Jahre später wurde dem Problem der exoge-
nen Ursachen durch die Beobachtungen GREGGS nach Rubeoleninfektion schwange-
rer Mütter mehr Beachtung geschenkt.

Wichtige Hinweise für die causale Pathogenese geben Versuche, bei denen
Tiereier unter Sauerstoffmangel gesetzt wurden. Schon bevor 1946 BÜCHNER ,
MAURATH, REHN und RÜBSAAMEN systematische Untersuchungen mit gezieltem
Sauerstoffmangel in Unterdruckkammern oder in O_2 armes Stickstoff - Sauerstoff -
Gemisch an Wirbeltieren machten, führte 1921 STOCKARD an Fischkeimen ähnli-
che Versuche durch. 1953 untersuchte NAUJOKS unter gleichen Bedingungen Hüh-
nerembryonen. WERTHEMANN, INGALLS, CURLEY, PRINDLE reproduzierten
bei der Säugerentwicklung wichtige menschliche Mißbildungen. Es wurden immer
wieder charakteristische Fehlbildungen, die fundamentalen Störungen bei der Ent-
wicklung des menschlichen Embryos glichen, gefunden. Besonders Mißbildungen
des Zentralnervensystems treten bei frühzeitigem O_2 -Mangel in den Vordergrund.
Diese Ergebnisse zeigen klar die wichtige Bedeutung der Sauerstoffversorgung des
Keimes und des Embryos in der Frühentwicklung, die so empfindlich gestört sein
kann, daß je nach Stärke und Zeitpunkt des Einsetzens des O_2 - Mangels es zu einem
Abort, Mißbildung oder wenigstens verzögerter Entwicklung kommen kann (WER-
THEMANN).

OLIM und TURNER berichten von einer Mutter mit Fallot'scher Tetralogie,
die 2 Kinder mit Anencephalie gebar, nach der Blalock-Operation aber ein norma-
les Kind entband. Die Autoren glauben, daß durch die ungenügende Sauerstoffsätti-

gung die Defekte zustande kamen, während durch die verbesserte Arterialisierung nach der Operation des congenitalen Herzfehlers ein gesundes Kind geboren wurde. BLACK - SCHEFFER weisen auf eine Frau hin mit congenitaler cardio-vascularer Blausucht, die ein Kind mit Zwergwuchs entband. TALBOT sieht einen Beweis für O_2 -Mangel als exogene Ursache in seinen 20 Beobachtungen bei Frauen, deren offensichtliche Erkrankungen der Placenta in der Nähe der Nabelschnurinsertion zu Mißbildungen bei Neugeborenen führten. RÜBSAAMEN und LEDER wiesen ebenfalls "Insertionsanomalien" der Placenta nach als Folge von Durchblutungsstörungen der Schleimhaut und damit als Ursache für Entwicklungsstörungen. Für Nidationsstörungen als Ursache exogener Mißbildungen sprechen auch Tubargraviditäten, da hier niemals eine normale Blut- und O_2 -Versorgung gesichert ist. Früchte von Tubenschwangerschaften sind nämlich oft mißgebildet (WINCKEL, MALL, DOLFF).

Untersuchungen bei Abtreibungsversuchen, bei denen es zur partiellen Ablösung der Placenta kommt, deuten auch auf O_2 -Mangel hin; denn bei nicht ausreichender Schädigung kommt es zum Fortbestand der Schwangerschaft, wobei nur der Entwicklungsablauf gestört wird (WINDORFER).

Nach KLEES schädigen unter Umständen fehlerhafte Narkose, epileptische und eklamptische Anfälle durch Sauerstoffmangel die Frucht, in erster Linie das Zentralnervensystem. KLEES sah Schäden nach Eklampsie und HAILE nach Epilepsie.

Ein O_2 -Mangel könnte durch Toxikosen entstehen, da FRIEDBERG in latenten symptomarmen Vorstadien eine erhöhte Gefäßlabilität mit Neigung zu Spasmen fand.

Ein entscheidender Faktor ist nach neuesten Erforschungen eine Störung des Eiweißstoffwechsels der Mutter und zwar des Albuminanteils. GILLMANN, GILBERT und SPENCER ist es gelungen bei weiblichen Ratten durch Injektionen von Trypanblau, das eine serumbindende Eigenschaft hat, bestimmte Mißbildungen zu erzeugen. Nach KÜHNNAU findet man bei Eiweißmangel zuerst eine Verringerung des Albumins, bevor ein vermindertes Gesamtprotein festgestellt wird. Andererseits betonen ARESIN und SOMMER, daß eine "Hypoproteinämie zu einer Dyspro-

teinämie und Paraproteinbildung führen kann", so daß der dadurch veränderte Albuminanteil nicht die unmittelbare Ursache zu sein braucht.

Neben Sauerstoff- und Eiweißmangel spielt Vitaminmangel, der über Störungen der Fermentsysteme, deren Funktionieren von diesen Vitaminen abhängt, wirkt (A. GIROUD), eine Rolle als Ursache von Fehlbildungen. KOWALSKI und REWILAK stellten bei Vitamin A - und Vitamin K - Mangel Mißbildungen fest. A. GIROUD, LEFEBORES, PROST und DUOUIs berichten über Schäden bei Feten von Ratten, die nach Pantothensäuremangelkost gedeckt wurden. Unterernährung in den Kriegs- und Nachkriegsjahren machen HOHLBEIN, KLEBANOW und HEG-NAUER verantwortlich, die über eine sekundäre germinative Ovarialinsuffizienz wirkt. Bei einer Insuffizienz des Eierstockes, die die cyclische Reifung der Uterusschleimhaut besonders in der Menarche, im Klimakterium, nach Abort oder Geburt verhindert, kommt es, wie RÜBSAAMEN und LEDER (zit. bei Büchner) feststellen konnten, zu Fehlbildungen. Ebenso machten KLEBANOW, EICHMANN und GESENIUS die Beobachtung, daß bei älteren schwangeren Frauen die Zahl der Mißbildungen häufig ist, wobei mit großer Wahrscheinlichkeit die Ovarialinsuffizienz als ein begünstigender Faktor gilt. STIEVE spricht von der Oozytenschwäche der alternden Frau. Diese geschädigten Eizellen können befruchtet werden und aus ihnen können sich vielleicht Kinder mit Mißbildungen entwickeln.

Abnormitäten des Amnions wurden lange Zeit besonders für Gliedmaßendefekte als Ursache angesehen. Doch nach neueren Erkenntnissen (LAUFER) sind Amniondefekte nicht in dem Maße Ursachen für Mißbildungen.

Weitere Klärung hat das Problem der exogenen Mißbildungsursachen durch die Erforschungen GREGGS über die Embryopathia rubeolosa erfahren. Alle fieberhaften Infekte der Mutter während der Gravidität beeinflussen mehr oder weniger den Embryo; denn seine Zellen sind allen Störungen ausgesetzt, die auch den Gesamtkörper treffen. Bei schwerem Verlauf kommt es zu Abort oder Frühgeburt, bei leichterem zu congenitalen Entwicklungsstörungen (RENAULT). Virulenz der Erreger und immunbiologische Reaktionsbereitschaft sind bedeutungsvoll und erklären die Tatsache, daß nicht alle Kinder mit Mißbildungen geboren werden (BICKENBACH). Änderung der Plasmaproteine und Antikörperbildung, die Folge jeder Infektion sind, greifen in die Entwicklung ein. SEELICH und STOCKINGER

(zit. BICKENBACH) sahen bei Tierversuchen irreversible Zustandsänderungen in gefäßlosen, embryonalen Zellverbänden. Viren dringen durch das intakte Chorionepithel und verursachen eine Veränderung des Zellstoffwechsels ähnlich wie O_2 -Mangel; sie haben eine besondere Affinität zu embryonalen Zellen, denen sie den Sauerstoff entziehen (TÖNDURY). BOURQUIN und TÖNDURY fanden, daß der Embryo in den ersten 3 Monaten am empfindlichsten ist, nach dem 4. tritt selten ein Schaden ein. Nicht nur Rubeola, sondern auch Poliomyelitis acuta anterior, Variola, Varicellen und Mumps u. a. sind als Ursache für Mißbildungen nachgewiesen (zit. bei Bickenbach). Doch sind anscheinend Fruchtschädigungen durch Viren in anderen Kontinenten häufiger (WIEDEMANN). Über Toxoplasmoseninfektionen berichten u. a. SCHULTHEISS-LINDNER, BAMATTER, MURPHY. Nach BICKENBACH scheint ein zu hoher Antikörpertiter bei Frühinfektion die Ursache zu sein. Listerioseinfektion und deren Folgen für das Kind sah GREBE. BURGER berichtet über Malaria und Tetanusinfektion mit Folgen für die Frucht. DÖRFLER u. DOLL sahen einige Mütter mit Hepatitis epidemica in graviditate, die Kinder mit Mißbildungen entbanden.

Auch Rh-Antikörper können die Placenta passieren und rufen bei der Frucht eine Entwicklungsstörung hervor, die Erythroblastosis genannt wird, aber in strengem Sinne des Wortes keine Mißbildung ist. Das verschiedenartige Reagieren des Blutes der Mutter mit der Frucht ist erblich und das Gen für Rh-positives Blut ist dominant in seinem Verhalten zu dem Gen für Rh-negatives Blut. Der Antirhesusfaktor ist aber nicht die einzige Ursache, es müssen noch ein oder mehrere bisher unbekannte Faktoren mitwirken.

Auch andere Unverträglichkeiten zwischen Blutgruppe der Mutter und des Kindes können wahrscheinlich eine Rolle für Fehlentwicklungen spielen. JACOBZINER, PATTER, GOLD machten auf diese Frage aufmerksam.

Hormondysregulationen sind ebenfalls von Bedeutung. ESTRADA CAMUNEZ und SALIDO ESCUDERA ziehen Störungen im Bereich der Hypophyse und des Hypothalamus mit anderen Endocrinopathien für die Entstehung von angeborenen Mißbildungen heran.

Nicht nur experimentell durch hochdosierte Insulingaben an Tieren wurden von LANDAUER, DURASWAMI, CHOMETTE Fehlbildungen gesehen, auch Kinder

mit Mißbildungen beobachteten BÜCHNER und CHOMETTE nach Insulinüberdosierung der Mütter. Sexualhormone spielen eine nicht ungefährliche Rolle. TÖNDURY erzeugte mit Hilfe von Stilboestrol eine Fehlentwicklung der Augenlinse. JOST berichtete über die Erzeugung foetaler Zwitter bei Ratten mit Methylandrostendiol-dipropionat, nachdem schon DANTCHAKOFT 1936 durch Testosteron Zwitterbildung bei Meerschweinchen hervorrufen konnte. HOHLWEG gibt an, daß die Gonaden bei Säugetierembryonen nach konträren Sexualhormonen keine Umwandlung zeigen. Nach HAMPERL entband eine Mutter, die mit männlichen Hormonen behandelt wurde, einen Zwitter. Schädigungen der Frucht durch Follikelhormonintoxikationen sah SCHULTHEISS-LINDNER. HOLSTEIN macht auf die Hormontherapie (Corpus luteum - Hormon, Oestrogene) bei Abortus imminens aufmerksam, da Schwangerschaften mit schweren Mißbildungen der Frucht oft als Abort enden und so das therapeutische Bemühen in Frage stellen.

MAYER hält eine infolge eines starken Schreckerlebnisses erfolgende Adrenalin ausschüttung bei der Mutter, die Störungen in der fetalen Herzzirkulation mit erheblicher Hypoxämie verursacht, als Grund für die nachfolgenden Mißbildungen. Seelische Traumen wirken möglicherweise über das Gefäß-Nervensystem durch spastische Zirkulationsstörungen im Bereich des Placentarkreislaufes. LARS STRÖM vermutet, daß Cortison einen ähnlichen Effekt bewirkt wie Anoxämie, und das Cortison weiterhin im Sinne eines Stress ätiologisch ähnliche Wirkungen hat wie psychisch bedingte Embryonalschäden.

Weitere Störfaktoren können Gifte und andere chemische Verbindungen sein. WINDORFER untersuchte die Möglichkeit der Keim- und Fruchtschädigung durch antikonzeptionelle und Abtreibungsmittel. Nach seiner Auffassung können antikonzeptionelle Mittel, die oft Oxychinolin enthalten, Spermien schädigen und mitunter auch zur Fruchtschädigung führen. UHLIG führt 2 Fälle von Mißbildungen bei Anamnese mit versuchter Schwangerschaftsunterbrechung im 2. Monat auf Chinin und Senfsitzbäder an. Nach Alkohol (P. GIRAUD), Nikotinabusus (SCENDY) und nach gewerblichen Giften (RENNERT, WELLER) sah man Störungen. GIRAUD warnt vor dem zu häufigen Gebrauch von Antibiotica, die er als exogene Noxe auf Gameten vermutet.

FÖLLMER und BOCKENHEIMER sahen Schäden bei Ratten unter dem Einfluß von Sulfonamiden.

Im Mittelpunkt des Interesses stehen natürlich die Folgen von Strahlenwirkungen. Kurzwellige und korpusculare ionisierende Strahlen haben Einfluß auf den Entwicklungsablauf des Keimes und der Frucht. Durch diese Strahlung wird eine Mutation ausgelöst, die biochemisch wahrscheinlich auf einer Veränderung in der Molekularstruktur der Desoxyribonucleinsäure beruht. (KLEBANOW und HEGNAUER). Mutationen führen wegen ihrer Subletal- und Letalfaktoren zum Tode der Keimzellen, der Zygote oder der Frucht (VERSCHUER). Beim Menschen konnte man diese Faktoren noch nicht erfassen (WRETE). Da die Mutationen fast immer recessiv vererbt werden, treten bei Kindern strahlengeschädigter Personen nur selten sichtbare dominante Mutationen in Erscheinung, da dominante Mutationen ein seltenes Ereignis sind (VERSCHUER). Erst nach mehreren Generationen werden die recessiven Genmutationen, wenn sie sich zur Homozygotie vereinigen, sichtbar.

Nach MULLER sind die im Teilungsvorgang befindlichen Zellen beeinflusbarer, also sensibler als Zellen im Ruhezustand. Darum ist für das Individuum die frühembryonale Entwicklung empfindlicher. Exakte Angaben über Strahlendosis, die Schäden beim Menschen setzen, können nach v. VERSCHUER kaum gemacht werden. Eine untere minimale Grenze gibt es nicht. Kleine Dosen summieren sich in ihrer Wirkung. KREMLING betont, daß überflüssige Röntgenaufnahmen möglichst vermieden werden. Ebenfalls sind gründliche Voruntersuchungen notwendig, um nur wirkliche Verdachtsfälle einer Röntgenuntersuchung zuzuführen. Auf Grund der Prüfung aller in Frage kommenden Faktoren, wie Strahlenqualität und -intensität, Rückstreuung an der Oberfläche, Verteilung der Strahlendosis in der Körpertiefe und Anzahl der Aufnahmen (NEEF), darf man heute annehmen, daß die Strahlenmenge bei einfachen Röntgenaufnahmen für Fet und Ovarien so gering ist, daß sie als praktisch gefahrlos angesehen werden kann, wenn die Patientin bisher keinen größeren Strahlendosen ausgesetzt war (KREMLING).

Neben Röntgen-, Radiumstrahlen wirkt Neutronenbeschuß. Die Intensität der Erd- und Höhenstrahlung reicht nicht nach dem heutigen Stand über die Mutationsforschung aus, um Mutationen zu erklären (VERSCHUER). Einen Unterschied zwischen Mutationen, ausgelöst durch Temperaturschocks, Chemikalien (Senfgas, Urethan u. a.), zu Mutationen durch Strahlung gibt es nicht.

TURPIN sah nach therapeutischer Beckenbestrahlung eine Abweichung von dem normalen Geschlechtsverhältnis zugunsten der Knaben. KEITER berichtet von einer Änderung des Geschlechtsverhältnisses als Auswirkung der Atombomben in Japan. Eine Erhöhung der Mißbildungsrate ergab sich nicht, wie auch NEEL und SCHULL nach Auswertung von Statistiken beobachteten. Sie fanden keine signifikanten Befunde, die eine Strahlenwirkung auf die Erbanlagen beweisen könnten; Mutationen aber sind nicht auszuschließen, wie diese Autoren besonders betonen. FRIEDERISZIK sah Keimschädigung nach Ultraschall-Therapie. Eine mutationsauslösende Gefahr stellt auch die Anwendung radioaktiver Isotopen zur Diagnose oder Therapie bei früher Schwangerschaft dar (VERSCHUER).

Formale Genese

Es erhebt sich die Frage, wie der Embryo auf die verschiedensten Ursachen reagiert.

Durch die Biochemie sind weitere Kenntnisse in der Erforschung der Morphogenese gewonnen worden. BÜCHNER stellt u. a. die Grundregel auf, daß die biochemische Differenzierung der morphologischen vorausgeht. Diese biochemischen Vorgänge stellen intensive Proteinsynthesen dar, die durch steil ansteigende Ribonucleinsäurebildungen (RNS) eingeleitet werden (KUTZKY, STEINERT) und einen enormen oxydativen Stoffwechsel voraussetzen. Ohne diese Oxydationsprozesse unterbleibt der Nucleotidaufbau, die biochemische Differenzierung ist gestört und damit als Folge die morphologische Ausdifferenzierung des Gewebes. Der Gehalt an RNS ist in den Zellen am größten, die eine maximale Entwicklungstendenz zeigen. Diese Zellverbände haben dann ihre sensible Phase, sind leicht beeinflusbar und bilden die stoffliche Grundlage für die phasenspezifische Wirkung der Noxen (TÖNDURY). Schädigungen der Frucht sind darum unabhängig von der Art der Noxe. Der junge Embryo reagiert auf verschiedene Störfaktoren immer gleich (BOURQUIN). Lediglich der Zeitpunkt des Einsetzens der Schädigung ist spezifisch. Die Embryologie gibt uns einen Aufschluß über diese Periode, die begrenzt wird einerseits von dem Zeitpunkt, an dem die Abweichung noch nicht und andererseits nach der Zeit, nach welcher die Störung nicht mehr eingetreten sein kann. Es läßt sich genau nur der späteste Termin angeben. Diesen Zeitabschnitt nennt man

nach SCHWALBE teratogenetische Terminationsperiode oder der letzte Termin teratogenetischer Terminationspunkt.

BOURQUIN stellt einen "Horaire embryopathique" auf, der deutlich den Zeitpunkt der Störung angibt, an dem gerade ganz bestimmte Differenzierungen im Gange sind und diese durch das schädigende Agens irritiert werden.

"HORAIRE EMBRYOPATHIQUE" nach BOURQUIN

	Determinationszeit in Wochen											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. Gehirn												
2. Auge												
3. Herz												
4. Extremitäten												
5. Zähne												
6. Ohr												
7. Lippe												
8. Gaumen												
9. Bauch												

Aus der Tabelle ist abzulesen, daß die ersten 12 Wochen entscheidend sind für die Entwicklung, und man liest gut die Mißbildungen heraus, die zu der jeweiligen Terminationsperiode gehören. Je früher die schädigenden Faktoren auftreten, umso zahlreicher und umso schwerer sind die Mißbildungen. Das erklärt auch die Polyphänie der Entwicklungsstörungen.

UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK

Es wurden die Geburtsberichte der Würzburger Universitätsfrauenklinik aus den Jahren 1941 - 1958 über angeborene Entwicklungsstörungen unter besonderer Berücksichtigung der mütterlichen Anamnesen ausgewertet.

Von den 25 185 geborenen Kindern waren es 645 - das sind 2,56 % -, die Mißbildungen (MB) zeigten.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über diese 18 Jahre:

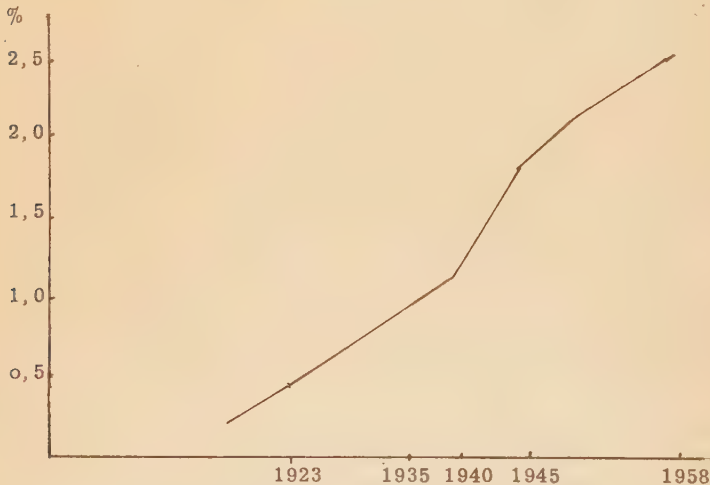
Jahr	Neugeb.	Mißbildung		Sa.	%
		♂	♀		
1941	1321	14	6	20	1,51
1942	1036	12	13	25	2,41
1943	1174	19	5	24	2,04
1944	1417	23	6	29	2,04
1945	775	4	1	5	0,64
1946	1183	9	7	16	1,34
1947	1355	15	4	19	1,40
1948	1458	21	13	34	2,33
1949	1504	21	14	35	2,32
1950	1484	23	11	34	2,22
1951	1464	25	9	34	2,32
1952	1432	28	18	46	3,21
1953	1443	26	12	38	2,63
1954	1505	33	24	58	3,84
1955	1497	23	19	42	2,80
1956	1695	28	31	59	3,48
1957	1633	32	35	67	4,01
1958	1804	26	34	60	3,33

Die Aufstellung zeigt, daß die Häufigkeit in den einzelnen Jahren von 0,64 % bis 4,01 % schwankt. Vergleicht man die Werte mit dem Zeitabschnitt von 1903 - 1940 der Würzburger Klinik, den KRAUSE, WEISS und WÜRDEMANN bearbeiteten, so ist eindeutig ein Ansteigen zu erkennen, wie aus nachstehendem Überblick und wie aus einer graphischen Darstellung deutlich hervorgeht:

Jahr	Geb.	MB	%
1903 - 1923	17 274	82	0,47
1923 - 1935	11 004	103	0,93
1936 - 1940	6 905	81	1,15
1941 - 1958	25 185	645	2,56

Insgesamt wurden in diesen 55 Jahren 1,32 % der Kinder mit Mißbildungen (MB) geboren.

Graphische Darstellung der Häufigkeit der MB von 1903 - 1958:



Die Kurve steigt kontinuierlich von 1903 bis zum Beginn des 2. Weltkrieges an. Auffallend ist danach eine steil in die Höhe gehende Amplitude, bis nach 1945 wieder eine stetig wachsende Linie zu sehen ist. Physische und psychische Komponenten spielen sicherlich eine Rolle für das enorme Ansteigen während der Kriegsjahre und danach, wie auch KLOTZ, HOHLBEIN, MAYER, EHRAT und LARS STRÖM feststellen konnten.

Wenn man die Häufigkeit der Mißbildungen aus dem Würzburger Untersuchungsergebnis mit dem Schrifttum vergleicht, so muß berücksichtigt werden, daß

neben Kinderärzten auch Orthopäden in den letzten Jahren regelmäßig alle Neugeborenen untersuchen und dadurch viele Störungen überhaupt erst richtig erkannt werden, die früher unter ganz anderen Diagnosen liefen. Von großer Wichtigkeit ist es vor allem, daß seit 1934, mit wenigen Ausnahmen, jedes tote Kind obduziert wird.

Nach Möglichkeit werden in der folgenden Aufstellung, die einen Vergleich mit der Literatur bringt, die Berichtsjahre angegeben. Die Prozentzahlen beziehen sich immer auf die Gesamtzahl der Geburten:

Würzburg	1903 - 1958	1,32 %
Würzburg	1941 - 1958	2,56 %
Hohlbein, Dresden	1915 - 1950	0,75 %
Fink, Wien	1934 - 1953	0,75 %
Wertheimer, Genf	1936 - 1955	0,74 %
Wallace, Rich, Baumgartner, New York	1951	0,92 %
Kühnelt, Rotter-Pool, Berlin	1934 - 1954	1,29 %
Nowak, Chemnitz		2,4 %
Lars Ström, Schweden		1 - 2 %
Lewin, Fischer	1950 - 1956	1,22 %
Bauer, Stuttgart	1948 - 1953	2,6 %

Dabei schwankt der prozentuale Anteil in den einzelnen Jahren von 0,5 % - 3 %. Für Würzburg kann, wie schon Tabelle auf Seite 11 angibt, eine Schwankung von 0,6 - 4 % angegeben werden.

Da auf 100 weibliche Geburten im Durchschnitt 106 männliche kommen, ist parallel dazu auch der Anteil an Mißbildungen bei Knaben höher als bei Mädchen. 381 = 59,1 % aller Kinder mit MB waren Knaben, denen 263 Mädchen = 40,9 % gegenüberstehen.

Bei einer hermaphroditen Frucht konnte das Geschlecht nicht bestimmt werden; eine Obduktion unterblieb.

Lebensaussichten der Kinder mit Mißbildungen

Die Lebensaussichten der Kinder mit MB sind natürlich in hohem Maße eingeschränkt. Folgendes Ergebnis zeigt das Verhältnis der lebenden zu toten Kindern:

	<u>tot</u>	<u>lebend</u>
sub partu	96	549
post partum	55	494
zus.	151 = 23,41 % tote Kinder	

96 Kinder = 14,7 % der Neugeborenen mit MB kamen tot zur Welt oder starben unter der Geburt. 55 = 8,5 % starben einige Tage post partum, davon 11 Kinder nach einer Operation. Zusammengefaßt sind es 151 = 23,41 % nicht lebensfähige Kinder. Die Lebensaussichten der Kinder mit Entwicklungsstörungen waren also schon bei der Geburt und in der Neugeborenenperiode um fast ein Viertel vermindert. Im Vergleich zu den Jahren 1903 - 1940 haben sich die Lebensaussichten der Kinder mit MB gebessert, da damals 37,9 % tot geboren wurden oder in den ersten Tagen starben.

Die Angaben in der Literatur sind unterschiedlich:

ARESIN und SOMMER gaben für die Jahre 1936 - 1948 41,5 % nicht lebensfähige Kinder mit MB an. WALLACE, BAUMGARTNER, RICH 14,5 % für das Jahr 1951. Da wieder verschiedene Berichtsjahre verglichen werden müssen, ist nur mit Vorbehalt eine Folgerung daraus zu ziehen. Es ist anscheinend so, daß sich durch die Fortschritte auf dem Gebiet der Diagnostik und Therapie die Lebensaussichten gebessert haben.

Formen von Entwicklungsstörungen

Nicht alle Kinder zeigen nur eine Art von Mißbildung. In den letzten 18 Jahren waren es 68 Kinder = 13,9 %, die mehrere Mißbildungen zeigten. 58 verschiedene Kombinationen wurden gezählt.

In der Zeit von 1903 - 1940 hatten bei 35183 Geburten nur 36 Kinder Fehlbildungen (0,102 %) an mehreren Organen. Die hohe Zahl aus den vergangenen

Jahren dürfte wohl auch durch die verbesserte Diagnosestellung bedingt sein.

Da sich bei vielen Entwicklungsstörungen die Ursache und oft auch die formale Genese nicht klären lassen, ist eine Einteilung auf ätiologischer noch auf embryologischer Grundlage kaum möglich (HAMPERL). Da andererseits die Mannigfaltigkeit der Mißbildungen groß ist, empfiehlt es sich nicht nach der Morphologie des Endstadiums zu ordnen. Folgende Tabelle bringt eine Übersicht der gefundenen Fehlbildungen, eingeteilt nach einer Aufstellung von SALLER am Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität München:

I Entwicklungsstörungen der gesamten körperlichen Erscheinung

Chondrodystrophie	2 = 0,31 %
Osteogenesis imperfecta	4 = 0,62 %
Mongolismus	37 = 5,74 %

II Entwicklungsstörungen im Bereich des Kopfes

dorsale Spaltbildungen (ZNS)	92 = 14,4 %
Mikrophthalmie	2 = 0,31 %
Kryptophthalmie	1 = 0,15 %
Cyclopie	1 = 0,15 %
Cheiloschisis	7 = 1,08 %
Gnathoschisis	1 = 0,15 %
Palatoschisis	15 = 2,32 %
Cheilo-Gnathoschisis	2 = 0,31 %
Cheilo-Palatoschisis	1 = 0,15 %
Agnathie	1 = 0,15 %
Mikrotie	4 = 0,62 %

III Entwicklungsstörungen im Bereich des Rumpfes:

ventrale Spaltbildungen:

Gastroschisis	16 = 2,47 %
Ekstrophia vesicae	1 = 0,15 %
Epispadie	4 = 0,62 %
Hypospadie	25 = 3,9 %

Phimose	19 = 2,9 %
Inguinalhernie	10 = 1,5 %
Kryptorchismus	62 = 9,6 %
Hydrocele testis	45 = 7,1 %
Zwerchfellhernie	11 = 1,7 %
Darmtraktus	11 = 1,7 %
Oesophagus-Atresie	1 = 0,15 %
Oesophagus-Trachealfistel	8 = 1,2 %
Anusatresie	6 = 0,9 %
Anoscrotalfistel	1 = 0,15 %
Anus accesorius	1 = 0,15 %
Recto-vaginal-Fistel	3 = 0,46 %
Larynx-Trachea	2 = 0,31 %
Lunge	10 = 1,5 %
Aplasie des Pericards	1 = 0,15 %
Herz	43 = 6,6 %
Athyreose	1 = 0,15 %
Niere	15 = 2,3 %
Uterus, Vagina	10 = 1,5 %
Pseudohermaphroditismus	2 = 0,3 %

IV Entwicklungsstörungen im Bereich der Extremitäten:

Luxatio coxae	85 = 13,1 %
Pes varus	72 = 11,1 %
Pes valgus	55 = 8,5 %
Manus varus	3 = 0,46 %
Syndaktylie	15 = 2,3 %
Polydaktylie	28 = 4,3 %
Peromelie	11 = 1,7 %
Mikromelie	2 = 0,31 %
Phokomelie	2 = 0,31 %
Amelie	3 = 0,46 %
Spaltfuß	1 = 0,15 %
Amniotische Abschnürungen	3 = 0,46 %

Doppelbildungen:

unsymmetrische:	Steißbeinteratom	2 = 0,31 %
	Acardius	1 = 0,15 %

Häufigkeitsskala und spezielle Ätiologie
einzelner Mißbildungsformen

WERTHEMANN betont mit anderen Autoren die Wichtigkeit der Häufigkeitsskala von Fehlbildungen, weil sie Aufschluß geben über kritische Phasen der menschlichen Entwicklung. Wie aus obenstehender Tabelle auf Seite 15 ff. über Mißbildungen ersichtlich ist, stehen die neuroektodermalen Fehlbildungen neben Hüftgelenksentwicklungsstörungen an erster Stelle. Es folgen dann Pes varus, Kryptorchismus, Pes valgus, Hydrocele testis, Herzvitien, Mongolismus, Polydaktylie und Hypospadie.

Eine Aufschlüsselung der Mißbildungen des ZNS, die wie berichtet, mit 14,4 % die häufigsten Störungen sind, ergibt Folgendes:

Hemiacranie	1 = 0,15 %
Cranioschisis	5 = 0,77 %
Meningomyelo-Encephalocle	3 = 0,49 %
Anencephalus	24 = 3,72 %
Hydrocephalus	16 = 2,47 %
Mikrencephalus	2 = 0,31 %
Spina bifida / Meningomyelocle	46 = 7,1 %

Anencephalus und Spina bifida (aperta, occulta, totalis) stehen deutlich im Vordergrund und beweisen damit, daß die häufigsten Störungen schon zur Zeit der Primitiventwicklung liegen.

In der Literatur wird allgemein beobachtet, daß die neuroektodermalen Fehlbildungen im Ansteigen sind. In Würzburg fand sich folgendes Ergebnis:

1903 - 1923	0,05 %	aller Geburten
1923 - 1935	0,28 %	aller Geburten
1936 - 1940	0,4 %	aller Geburten
1941 - 1958	0,3 %	aller Geburten

Die teratogenetische Grundlage für die Spaltbildungen von Gehirn und Rückenmark sind gestörte Gestaltungsvorgänge der Neurulation. Wichtig für den geordneten Schluß des Medullarrohres und die Abtrennung desselben vom Ektoderm ist die fortschreitende Unterlagerung des Ektoderms durch das Chordamesoderm, ausgehend von der Primitivrinne von cranial nach caudal. Das beweist die in der Frühentwicklung liegende Terminationsperiode (WERTHEMANN). Nach LEHMANN sind die Ursachen noch unklar. Wichtige Hinweise gewann man bei Versuchen mit O_2 -Mangel.

Bei der Erforschung der Ätiologie des Anencephalus hat man festgestellt, daß er sowohl exogen als auch endogen entstehen kann. Doch glaubt v. VERSCHUER, daß ein einfach recessiver Erbgang von wesentlicher Bedeutung ist. BÖÖK und RAYNER nehmen erbliche Letalfaktoren an. Diese Störung wurde auch bei Geschwistern beobachtet (WRETE). In Würzburg sah man solche nicht.

Mikrencephalie: eine abnorme Kleinheit des Kopfes kann exogen entstanden sein z.B. durch Röntgenstrahlen. PLUMMER berichtet über Ergebnisse nach der Atombombenexplosion in Japan; dort ist ein autosomaler einfach-recessiver Erbgang durch planmäßige Forschung sichergestellt (v. VERSCHUER). Daß Knaben häufiger Mikrocephalie zeigen als Mädchen, kann nicht bestätigt werden, da in den Würzburger Berichtsjahren nur 2mal eine solche Fehlbildung vorkam; ein Junge und ein Mädchen waren damit behaftet.

Die wichtigsten Mißbildungen des Gesichts sind die Lippen-Kiefer-Gaumenspalten: Die His'sche Theorie von ihrer Entstehung durch Ausbleiben eines physiologischen Verschmelzungsvorganges von "Gesichtsfortsätzen" als Hemmungsmißbildung ist widerlegt. Es gibt im embryonalen Gesicht nur Wülste und Furchen und es handelt sich immer um pathologische Reißbildungen (VEAU). FOGH-ANDERSEN unterscheidet 2 erbliche Typen:

- I. Lippenspalten mit oder ohne Kiefer-Gaumenspalte, die bei Knaben doppelt so häufig vorkommt und meistens erbbedingt sind. Der Erbgang ist bedingt dominant.
- II. Isolierte Gaumenspalten, d.h. ohne Kiefer- und Lippenspalten, die bei Mädchen häufiger sind. Der Erbgang ist nur in einem Teil der Fälle bewiesen; er ist dann unvollständig einfach dominant.

Daß die Häufigkeit von Gruppe I mit dem Alter der Mutter ansteigt, ist sta-

tistisch gesichert, während McMAHON und McKEOWN eine solche Beziehung zum Alter bei Gruppe II nicht fanden.

Gruppe I	31 Kinder, 20 ♂, 11 ♀
	1/3 der Mütter war über 30 Jahre
Gruppe II	15 Kinder 7 ♂, 8 ♀
	keine Beziehung zum Alter der Mutter

Bei 2 Kindern mit Gaumenspalte waren schon in der Familie ein Wolfsrachen bzw. andere nicht näher beschriebene Mißbildungen verzeichnet. Im ganzen hatten 26 % der Kinder mit Lippenkiefergaumenspalten noch andere Störungen.

Bei der abnormen Gestaltung des Vorderarmes ist die Nichtabtrennung der ursprünglich einheitlichen Augenanlagen durch das mediane mesentodermale Urdarmdach verantwortlich. Es kommt dann zu schweren Anomalien der ganzen praechordalen Kopfregion (LEHMANN).

1 weibliche lebensunfähige Frühgeburt wurde mit Cyclopie geboren, sie zeigte außerdem eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und Extremitätendefekte.

Bei der Mikrophthalmie, der anormalen Kleinheit eines Auges, ist ein recessiver Erbgang am wahrscheinlichsten. KRYP beobachtete bei Geschwistern und bei Eltern und Kindern diese Fehlform.

Kryptophthalmus, bei dem die Lidspalte fehlt, ist eine Hemmungsmißbildung der Lider, die Cornea ist als gefäßloses Bindegewebe mit der Iris, wenn vorhanden, verbunden.

In Würzburg waren bei 2 Mädchen mit Mikrophthalmie und 1 Mädchen mit Kryptophthalmie keine Mißbildungen in der Familie.

Bei den Störungen im Ventralbereich des Rumpfes wird die Umwandlung des flächenhaft ausgebreiteten amniotischen Keimes in den ventral abgeschlossenen Embryonalkörper dann beeinträchtigt, wenn die Anlagen in der Phase ihrer maximalen topogenetischen Aktivität eine große Hemmung erfahren (LEHMANN). Bei den Bauchwandbrüchen spielen die Vorgänge bei der Bildung der Körperwand einerseits und der Bildung des Nabels andererseits eine wesent-

liche Rolle (zit. bei WERTHEMANN). KERMAUNER nimmt eine Störung der Ur-segmente an. Mit dieser Theorie lassen sich gleichzeitig die regelmäßig bei schweren Spaltbildungen des Bauches auftretenden Gliedmaßenstörungen erklären (GRUBER). 2 Mädchen und 1 Knabe hatten in den letzten 18 Jahren in Würzburg außer ihren enormen Bauchwandbrüchen Extremitätendefekte. Ebenfalls zeigten 2 Mädchen und 2 Knaben neben Zwerchfellhernien Störungen der Gliedmaßen.

Eine Fortsetzung des Schlunddarmes bildet den Oesophagus; 88 % der Fälle sollen (zit. bei VOSSSCHULTE, HELLNER, NISSEN) mit der Trachea kommunizieren. In 8 von 9 Speiseröhrenmißbildungen bestand in unserem Untersuchungsgut eine Fistel, die genau dem angegebenen Prozentsatz entsprechen.

Dorsale und ventrale Fehlentwicklungen des caudalen Körperendes (der Rumpfschwanzknospe) werden durch einen intensiven Entwicklungsmangel mit komplexen und gesetzmäßigen Störungen verursacht, z. B. Anus-, Rectum-atresie (zit bei WERTHEMANN). TÖNDURY sieht die Ursache in 2 mutierten Genen, die in verschiedene Phasen eingreifen.

Das Geschlecht eines Individuums ist im Augenblick der Befruchtung bestimmt. Doch sind im Embryo Geschlechtsanlagen beider Geschlechter vorhanden. Endgültige Bestimmung auf ein Geschlecht erfolgt später. Wird dieser Entwicklungsablauf bzw Rückbildungsvorgang gestört, so können im männlichen Organismus weibliche und analog dazu im weiblichen Organismus männliche Geschlechtsorgane sein. Die Ursache ist noch unklar. Bei Insekten findet man eine Abweichung im Chromosomensatz. Eine gewisse Lenkung ist durch Hormone bei Wirbeltieren und Menschen anzunehmen (HAMPERL). Befunde und Versuche, beschrieben im Abschnitt über die "causale Genese", fügen sich hier gut zur Erklärung ein.

Pseudohermaphroditismus mit Gonaden des einen Geschlechtes und sekundären Geschlechtsmerkmalen des anderen ist nach WRETE sporadisch häufig. 10 % der Fälle sollen erblich sein. DIEFFENBACH, PETTERSON, BONNIER beobachteten Familien, in denen der Pseudohermaphroditismus masculinus geschlechtsgebunden - recessiv auftrat. Der Erbgang des Pseudohermaphroditismus femininus muß genetisch vom vorherigen getrennt werden, wie v. VERSCHUER

angibt. Sein Erbgang ist wie der des Hermaphroditismus verus mit weiblichen und männlichen Keimdrüsen unbekannt. Ein Ovotestis, ein bei echten Zwittern vorkommendes Organ, in dem die Keimzellen beider Geschlechter in einem noch nicht ausgereiften Vorstadium vorhanden sind, wurde beim Menschen noch nicht gesehen.

In unserem Geburtsgut fanden sich je ein Pseudohermaphroditismus masculinus und femininus. Beide hatten schwere multiple Mißbildungen und waren nicht lebensfähig.

Als ein Ausdruck von Intersexualität werden von manchen Autoren Kryptorchismus und Uterusmißbildungen gewertet (WRETE). Die Häufigkeit des Kryptorchismus in unseren Geburtsberichten mit 62 = 9,6 % der Fälle darf nicht irreführen, da in der Neugeborenenperiode ein wirklicher pathologischer Hochstand schlecht bewiesen werden kann; der Descensus des normalen Hodens ist nicht immer bei der Geburt und in einigen Tagen danach abgeschlossen (zit. bei OPITZ und de RUDDER); statistisch erfaßt sind ja nur Neugeborene.

Cystennieren bei Neugeborenen, die direkt zum Tode führen, also letale Nieren, werden wahrscheinlich recessiv vererbt. Eine nichterbliche Form gibt es möglicherweise auch (v. VERSCHUER). Bei den Kindern mit Cystennieren in dem Würzburger Untersuchungsgut, die durch Obduktion festgestellt wurden, fanden sich keine Angaben von Vererbung in der Familie.

Angeborenen Herzfehlern liegen meistens Störungen, welche bei der Ausbildung der Scheidewände einwirken, zugrunde. Ebenso fehlt bei der Transposition der Gefäße die schraubenförmige Drehung des Truncusseptums, das sich auch nicht mit dem Kammerseptum vereinigt. Nach v. VERSCHUER spielt Vererbung bei der Entstehung angeborener Herzfehler keine Rolle. Doch ABBOTT fand familiäres Vorkommen in 9,7 %. McKEOWN, McMAHON und PARSONS behaupten ähnliches. Peristatische Einflüsse, also exogene Störfaktoren, in der 3. - 10. Schwangerschaftswoche sind ohne Zweifel von Bedeutung. Das Alter der Mütter spielt ebenfalls eine Rolle (POLANI und CAPBELL). In 1/4 bis 1/3 der Kinder mit angeborenen Vitien finden sich Fehlbildungen anderer Organe (LAMY, GROUCHY, SCHWEISGUTH). Eine sichere Geschlechtsdisposition für die Gesamtzahl

der Herzfehler läßt sich nicht nachweisen (OPITZ, de RUDDER). Die Häufigkeit gibt F. SCHMID bei Neugeborenen mit 2,1 - 4,5 % an, im autoptischen Untersuchungsgut werden durchschnittlich 0,5 - 2,0 %, in früheren Altersstufen bis zu 10 % angetroffen. McKEOWN, McMAHON und PARSONS geben 3,2 % an. Nach GLOOR waren es in Basel 0,74 %, in Boston 1,3 %, in Massachusetts 0,9 % der Neugeborenen. EHRAT gibt 9,66 % Herzvitien unter den Mißbildungen an.

Die Würzburger Klinik verzeichnete in den letzten 18 Jahren 43 Vitien auf 25185 Geburten, das sind 0,17 % aller Neugeborenen oder 6,6 % der Kinder mit Mißbildungen. 27 Knaben verteilen sich auf 16 Mädchen. 19 Kinder hatten noch Fehlbildungen an anderen Organen. Bei der Prüfung der Beziehung: hohes Gebäralter der Mütter zu Kindern mit Herzfehlern waren 2 Frauen älter als 35 Jahre. Im ganzen gesehen kamen 4 = 9,3 % Altgebärende vor. Eine Mutter hat selbst einen angeborenen Herzfehler, eine andere entband früher schon ein Kind mit einem Herzvitium.

Die angeborene sog. Hüftgelenksluxation ist in der Orthopädie des Kindesalters keine seltene Erscheinung. Wie schon erwähnt, stehen diese Gelenksschäden in der Häufigkeitsskala mit 13,1 % an zweiter Stelle. 2 Krankheits-typen müssen unterschieden werden:

- a) die sog. Dysplasie
- b) die bereits angeborene vollendete Luxation.

Ätiologisch ist das Primäre eine Dysplasie, die in erster Linie die Gelenkpfanne und den Oberschenkelkopf betrifft. Die Disposition zu dieser Dysplasie ist wahrscheinlich dominant vererblich. Nach KEMP u. TAGE ist die dominante Erb-anlage großen Variationen unterworfen; während der Ontogenese scheint das Gen sehr instabil zu sein. Milieufaktoren, die früher ursächlich in Betracht gezogen wurden, spielen bei der Manifestation des Gens eine mehr oder weniger erhebliche Rolle. DRESCHER untersuchte die Beziehung zwischen Kindslage und Luxatio coxae congenita und stellte fest, daß die Beckenendlage als prädisponierender Faktor anzusehen ist, wobei natürlich causal- und formalgenetisch das Primäre die Dysplasie ist. BURGER, v. VERSCHUER, EICHMANN-GESENIUS, WERTHEMANN u. a. bezeichnen die sog. angeborene Hüftgelenksluxation als eine der häufigsten Störungen der kindlichen Entwicklung. Allgemein sind Mädchen überwiegend damit behaftet; nur ein Knabe kommt auf fünf Mädchen.

An der Universitätsfrauenklinik Würzburg führte 1952 BURGER die systematische orthopädische Untersuchung eines jeden Neugeborenen ein. In den letzten 18 Jahren waren es 85 Kinder = 13,1 % der Neugeborenen mit Mißbildungen. Das Verhältnis 13 Knaben : 72 Mädchen = 1 : 5,5 entspricht genau den Angaben der Literatur. Unter den 58 Fällen wurden röntgenologisch gesichert: 4 Dysplasien, alles andere waren Prae-, Sub- und vollständige Luxationen.

Ebenfalls entwickelt sich der Pes varus die Supinationsstellung des Fußes und im weitesten Sinne der pronierte Pes valgus im praenatalen Leben. Der Erbgang ist nicht klargestellt. SCHWARZWEILER beobachtete einen dominanten Erbgang durch mehrere Generationen. IDELBERGER nimmt ein wahrscheinlich monosomes recessives, geschlechtsgebundenes Gen mit starken Variationen der Manifestation an. Pes varus als Deformierung durch intrauterine Zwangshaltungen ist nicht ausgeschlossen (BESSEL-HAGEN, ERNST, MARTIUS). Kombinationen des Pes varus mit Mißbildungen anderer Organe sind selten. Die Häufigkeit geben an:

v. VERSCHUER		1 : 1000	$\frac{Q}{q} : \frac{O}{o} = 1 : 2$
DEBRUNNER	0,5 -	1 : 1000	$\frac{Q}{q} : \frac{O}{o} = 1 : 2$

Unter den Würzburger angeborenen Fällen von Pes varus waren: 40 Knaben und 32 Mädchen, das sind 11,1 % aller Mißbildungen. Auf die Gesamtgeburtenzahl umgerechnet machen sie 0,28 % aus. EHRAAT gibt Schwankungen von 0,25 % - 3,0 % an.

Andere Extremitätenmißbildungen geben ebenfalls Anhaltspunkte für Erblichkeit. Ein genauer Erbgang ist bisher nicht eindeutig bekannt (v. VERSCHUER). Bei der Ausdifferenzierung der Gliedmaßen hat man Minusvarianten, rückläufige Schwankungen in der Entwicklung, von Plusvarianten oder Mehrfachbildungen zu unterscheiden (WRETE). Zu den Minusvarianten gehören z. B. Amelie, Phokomelie. Die Mikromelie stuft v. VERSCHUER als abortive Form der Chondrodystrophie ein. Plusvarianten sind Poly-, Syndaktylien.

Unter den Variationen des Gesamtorganismus fallen die Mesenchymmißbildungen: Osteogenesis imperfecta und die Chondrodystrophie auf. Die Osteogenesis imperfecta, auch konstitutionelle Dystrophie genannt (OPITZ und de RUDDER), zeichnet sich durch eine Unterfunktion der Osteoblasten aus, die zahlenmäßig nicht vermindert sind, die Ossifikation läuft normal ab. Dadurch entstehen dünnchalige schlanke Knochen. Oft ist diese Störung mit blauen Skleren und Otoklerose im Alter kombiniert. Für alle diese Formen wird teilweise recessiver Erbgang (HADORN) angenommen. K. H. BAUER, SEEDORFF vermuten Neumutationen bei erstmaligem Auftreten in einer Familie. Durch Sippenforschung wurde bei einigen Formen einfacher dominanter Erbgang nachgewiesen (zit. b. OPITZ und de RUDDER). Das Alter der Mutter soll im Bereich der Norm liegen.

In Würzburg fielen 4 Kinder mit dieser Mißbildung auf. 2 Mütter waren über 30 Jahre, 1 Mutter über 40 Jahre.

Die Chondrodystrophie mit dem charakteristischen Zwergwuchs, der Typ des früheren Hofnarren und heutigen Zirkusclowns, hat eine primär mangelhafte Knorpelbildung in den Wachstumsfugen, die sich vor allem in einem frühen Aufhören der enchondralen Ossifikation äußert, als Ursache. Periostale Ossifikation und andere Verkalkungsvorgänge zeigen normalen Ablauf. Ätiologisch gesehen handelt es sich um einen überwiegend dominanten Erbgang (zit. bei OPITZ und de RUDDER). Nach GREBE, LAMY, FREZAL, MAROTAUX ist ein recessives Gen nur selten anzunehmen. Exogene Störfaktoren werden vermutet. MORCH nimmt die Möglichkeit des Entstehens durch Mutationen an. Das Durchschnittsalter der Mütter soll im Gegensatz zu der Osteogenesis imperfecta erhöht sein.

In Würzburg wurden 2 unreife Frühgeburten vermerkt, deren Mütter 20 und 46 Jahre alt waren.

In allen Teilen der Erde findet man den angeborenen Zustand des Mongolismus mit schlitzförmigen, seitwärts höherstehenden Augen, deren innere Kante durch eine Falte (Epicanthus) überdeckt wird, niedriger breiter Nasenwurzel, brachycephalem Schädel, tatzenartigen Händen mit Vierfingerfurche, oft mit Herzfehler. Schwachsinn ist aber immer rein zufällig mit diesen Körpersymptomen kombiniert. Die Ätiologie ist noch nicht geklärt. Doch werden immer wieder einzelne pathologische Tatsachen bestätigt. INGALLS weist in formalgenetischer Sicht auf eine Schädigung in der 8. Embryonalwoche hin. Verschiedene chronische mütterliche Störungsfaktoren, die die Keimesentwicklung im ersten Schwangerschaftsdrittel beeinflussen, können nach INGALLS, BABBOT und PHILBROOK auch bei einem potentiell gesunden Fetus zur Entwicklung von Mongolismus führen, z. B. Blutung zu Beginn der Gravidität, Lageanomalien des Uterus, cardiovascular Erkrankungen. Die Autoren vermuten, daß mannigfaltige akute und chronische Krankheiten, die nicht spezifisch zu sein brauchen und additiv wirken, die Mißbildung erzeugen. Daß ein höheres Gebäralter der Mutter eine Rolle spielt, ist oft bewiesen, aber es ist nie direkt Ursache (INGALLS). Ein hohes Alter zeigt ausgesprochen Einfluß, doch können auch mongoloide Kinder von jungen Frauen geboren werden (GEYER). Mit zunehmendem Alter der Mutter steigt aber die

Häufigkeit. Diese Feststellungen weisen auf eine ovarielle Insuffizienz (GREBE, INGALLS) hin; man denkt an eine dysplastische Änderung der Eizellen, die sowohl in der Menarche wie im Klimakterium, bei cystisch veränderten Ovarien, bei Tuberkulose und allgemeiner Körperschwäche auftreten kann (GEYER). Die Erbllichkeit ist fraglich, durch Sippen- und Zwillingsforschung weiß man, daß die Noxe nicht in der Keimanlage lokalisiert ist (v. VERSCHUER).

Die Häufigkeit wird von v. VERSCHUER mit 0,1 % bei Neugeborenen angegeben. In Würzburg waren 37 mit Mongolismus behaftet, das sind 0,13 % der Neugeborenen und entspricht genau dem angegebenen Prozentsatz. 5 Frauen, alles Erstgebärende, waren nicht älter als 22 Jahre. Über 35 Jahre waren 21 Frauen, davon 12 älter als 40 Jahre. 16 waren Mehrgebärende, die eine steigende Geburtenzahl von mehr als 3 aufwiesen. Diese Ergebnisse bestätigen auch für Würzburg daß hohes Gebäralter und zunehmende Geburtenzahl einer Mutter wichtige Faktoren in der Genese des Mongolismus darstellen. Zu erwähnen ist ferner, daß eine Mutter nach Operation einer Ovarialcyste ein mongoloides Kind entband. Einmal wurde im Geburtenblatt eine Placenta marginalis vermerkt. Ein Kind war wahrscheinlich athyreotisch, bekanntlich ähneln Mongoloide schilddrüsenlosen Kindern.

Unter den Doppelbildungen fielen ein Acardius amorphus und zwei Steißbeinteratome auf. Zwei Erklärungsmöglichkeiten, bestätigt durch Tierversuche, kommen als Entstehungsursache in Betracht:

- a) eine ganze oder teilweise Verdoppelung einer ursprünglich einfachen embryonalen Anlage oder
- b) eine teilweise Verwachsung ursprünglich voneinander getrennter Anlagen.

Die Ursache der menschlichen Doppelbildungen ist noch unbekannt. Der vollkommenste Grad der Verdoppelung bzw. Trennung des Eimaterials sind die eineiigen Zwillinge. Ein Zwilling kann dabei ganz reduziert sein zu einem Steißbeinteratom, das als Sacralparasit dem unteren Ende des Autositen, dem vollausgebildeten Individuum, aufsitzt. Zu einem Acardius amorphus kommt es bei eineiigen Zwillingen, indem der eine Zwilling sich nur mangelhaft entwickelt und zwar in dem Fall, wenn bei gemeinsamer Placenta ein arterielles System das Übergewicht über das andere mit ihm anastomosierende Nabelschnurgefäßsystem gewinnt und dadurch das stärkere Herz verbrauchtes Blut in den Körper des schwächeren Zwillings pumpt. Vor allem das Herz und andere Organe entwickeln sich nicht und als höchster Ausdruck dieser Störung bleibt schließlich eine unförmige mit Haut überzogene Gewebsmasse, der Acardius amorphus übrig (HAMPERL, BÜCHNER).

ANALYSE DER MÜTTERLICHEN ANAMNESEN

Da für Mißbildungen heute sehr zahlreiche exogene Faktoren mit großer Wahrscheinlichkeit als Ursache für ihre Entstehung verantwortlich gemacht werden, wie auch causalanalytische Experimente an Tieren gezeigt haben, ist es von größtem Interesse, besonderes Gewicht auf die Anamnese zu legen. Dabei wurde sowohl Rücksicht auf die Familienanamnese als auch auf die eigene mütterliche Vorgeschichte genommen, speziell aber auf den Verlauf der Gravidität.

a) Verteilung auf Altersstufen

Aufschlußreich ist die Verteilung der Mütter, die Kinder mit Mißbildungen geboren haben, in den einzelnen Altersgruppen.

KLEBANOW hat folgende Unterteilung gemacht:

Gruppe I unter 21 Jahre (geschlechtliche Heranreifung)

Gruppe II 22-35 Jahre

Gruppe III 36-40 Jahre

Gruppe IV über 40 Jahre (Altgebärende)

Das Würzburger Untersuchungsgut von 1941-1958 zeigt bei graphischer Darstellung folgendes Ergebnis:



Gruppe I und IV, also junge Frauen und Altgebärende entbinden am häufigsten Kinder mit Entwicklungsstörungen, Frauen im Alter von 22-35 Jahren die wenigsten, während der Prozentsatz in Gruppe III schon ansteigt.

WORM, KÜHNELT, ROTTER-POOL, EICHMANN-GESENIUS und BÜCHI, LEWIN und FISCHER fanden ähnliche Ergebnisse.

Der Anteil an Erstgebärenden beträgt in Würzburg 43,7%. Damit stimmen die Angaben von FINK und KÜHNELT, ROTTER-POOL überein, die ebenfalls die Hälfte der Mütter als Erstgebärende angeben.

b) Auswertung der Familienanamnese

Bei der Erforschung der Sippenanamnese fielen 4 Mütter auf = 0,62 %, in deren Familie in direktem Verwandtschaftsverhältnis mißgebildete Kinder waren.

c) Auswertung der Eigenanamnese

Bei der Allgemeinanamnese fanden sich 5 Frauen = 0,77 %, die selbst Mißbildungen zeigten. 4 Mütter vererbten die ihnen anhaftende Störung ihrem Kinde: einmal 1 Herzfehler, 1 Spaltfuß, 2 Hüftgelenkluxationen. Auffallend ist die Vererbung des Herzvitiums, da exogene Faktoren weitgehend in der Literatur für diese Störung als Ursache angesehen werden. .

RÜBSAAMEN und LEDER machten die Beobachtung, daß bei Konzeption bald nach Abort oder Geburt häufiger Mißbildungen als sonst auftreten. Es wird auf eine Insuffizienz des Eierstockes geschlossen, die die cyclische Reifung der Uterusschleimhaut verhindert.

1) Frauen mit unregelmäßigen Menstruationen:

In den Geburtsberichten waren 35 Frauen = 5,4 % mit unregelmäßiger Menses vermerkt. Leider gab nur eine Patientin eine Therapie an: die Periode soll nach Ovibion regelmäßiger geworden sein. Eine Frau war vor ihrer Gravidität in Abständen von 4 Jahren wegen Sterilität in ärztlicher Behandlung.

2) Frauen mit Aborten in der Anamnese:

Insgesamt konnten 62 (9,6 %) Frauen gezählt werden, die Aborte vor ihrer letzten Schwangerschaft angaben. Dabei wurden 11 Patientinnen registriert, das sind 1,7 %, die mehrere Fehlgeburten hatten. Aufzeichnungen über eine Therapie wurden nicht gefunden, da diese Aborte nicht in dieser Klinik behandelt wurden.

3) Angaben über frühere Geburten:

9 Mütter = 1,4 % brachten schon früher fehlgebildete Kinder zur Welt. Dieses Ergebnis läßt aetiologisch auf endogene Faktoren schließen. Doch können z. B. die

Umweltbedingungen als Störungsfaktoren bei jeder Gravidität gleich sein, so daß man so gehäuft auftretende Fälle nicht unbedingt als Auswirkung einer im Keimgut verankerten Störung annehmen kann (WRETE).

4) Geburten nach Lagekorrekturen der Genitalorgane und anderen gynäkologischen Operationen:

INGALLS macht besonders auf Lageveränderungen des Uterus als mögliche Ursache aufmerksam.

In Würzburg brachten nach Plastikoperationen zur Lagekorrektur von Uterus und Vagina bzw. Harnblase 8 Gravide = 1,2 % Kinder mit Entwicklungsstörungen zur Welt. 2 Frauen trugen in der Schwangerschaft ein Pessar.

Nach anderen gynäkologischen organerhaltenden Operationen entbanden 8 Frauen fehlgebildete Kinder.

5) Schwere Allgemeinerkrankungen:

Schwere Krankheiten werden allgemein als Ursache für die Entstehung von Entwicklungsstörungen in Betracht gezogen. Bei der Auswertung der Eigenanamnese fiel auf, daß 3 Frauen = 0,46 % an aktiver Tuberkulose litten, bzw. kurz vor Eintreten der Schwangerschaft klinisch geheilt waren. Bei 5 = 0,7 % konnte eine Lues latens nachgewiesen werden. Doch haben alle diese Patientinnen Kinder mit bedeutungslosen Mißbildungen geboren.

Folgende Tabelle bringt eine Zusammenfassung der wichtigsten Angaben der Eigenanamnese, die causalgenetisch als Ursache für die Mißbildungen in Betracht gezogen werden können:

Mütter mit Fehlgeburten	62 = 9,6 %
Mütter mit unregelmäßigen Menstruationen	35 = 5,4 %
Geburten nach Plastikoperationen	8 = 1,2 %
Geburten nach anderen gynäkol. Operationen	8 = 1,2 %
Pessar in graviditate wegen Prolaps	2 = 0,3 %
Lues	5 = 0,77 %
Tuberkulose	3 = 0,46 %
Mütter selbst mit Mißbildungen	5 = 0,77 %
früher geborene Kinder mit MB.	9 = 1,4 %

d) Störungen im Verlauf der Schwangerschaft

Veränderungen und Krankheiten des mütterlichen Organismus während der Gravidität haben einen nicht zu unterschätzenden Einfluß auf den Verlauf der Entwicklung des Kindes, wie schon im Abschnitt über die allgemeine Aetiologie dargestellt wurde.

1) Infektionskrankheiten

Infektionskrankheiten, die während der Schwangerschaft durchgemacht werden - besondere Bedeutung haben seit den Erforschungen GREGGS neben der Embryopathia rubeolosa auch andere Viruserkrankungen erlangt - sollen vor allem in den ersten Wochen der Entwicklung des Embryos große radikale Schädigungen zur Folge haben.

In dem Würzburger Untersuchungsgut traten in den Berichtsjahren bei Müttern, die Kinder mit Mißbildungen entbanden, keine ansteckenden Krankheiten auf.

2) Pyelitis gravidarum:

KREMLING macht auf die Bedeutung der Pyelitis gravidarum aufmerksam, die praktisch nicht eine Entzündung des Nierenbeckens allein ist, sondern auch Niere, Ureter, Blase und pararenales Gewebe betrifft. Relativ häufig wird das Nierenparenchym in Mitleidenschaft gezogen, so daß bei schwerer Funktionsstörung der Niere die Frucht erheblich geschädigt wird. Auch KÄSER weist auf renale Affektionen als Schädigung nicht nur für die Mutter, sondern ebenso für das Kind hin. In den mütterlichen Anamnesen von Neugeborenen mit MB sind nach BICKENBACH oft bakterielle Infektionen zu finden.

24 Frauen = 3,72%, die geschädigte Kinder entbanden, machten eine Pyelitis gravidarum durch, die in den meisten Fällen mit einer Cystitis verbunden war. Genauere Angaben über die hausärztliche Behandlung wurden nicht gemacht, wahrscheinlich handelte es sich um eine unzureichende Therapie.

3) Gallenblasenerkrankungen:

Gallenblasenbeschwerden ohne besondere außerordentliche Symptome traten während der Schwangerschaft bei 9 = 1,38 % Frauen auf.

4) Toxikosen

Die Bedeutung der Toxikosen ist seit langem bekannt. FRIEDBERG fand bei Versuchen in latent symptomarmen Stadien eine stark erhöhte Gefäßlabilität mit Neigung zu Spasmen, die eine Placentadurchblutungsstörung zur Folge hat und so vielleicht über den O_2 -Mangel Mißbildungen verursachen kann. WITTE (zit. b. Benedek), DUBRAUSZKY und OTT sahen bei toxikotischen bzw. spättoxikotischen Müttern eine Häufung der Kinder mit Mißbildungen. Sie glauben jedoch nicht an die Toxikose als alleinige Ursache für das häufigere Vorkommen einer Entwicklungsstörung, da die Mißbildung zumal bei Spättoxikose vor Auftreten dieser Erkrankung besteht. Die entscheidende Zeit für die Ausdifferenzierung der embryonalen Grundgestalt liegt, wie früher erwähnt, in den ersten 12 Wochen.

a) Frühtoxikosen

Im Beginn der Gravidität ist das Erbrechen das häufigste und erste Anzeichen einer Gestose. Viele Frauen, nämlich 77 = 11,9 % gaben leichte Symptome von Übelkeit und Erbrechen an. Doch waren die Beschwerden niemals bei den erwähnten Müttern so, daß eine besondere Therapie erforderlich war.

b) Spättoxikosen

In dem großen Kreis der Toxikosen der 2. Schwangerschaftshälfte fielen besonders die Hypertension, die Nephropathie mit den fließenden Übergängen zur Präeklampsie auf. Im ganzen waren es 33 Frauen = 3,12 % bei denen klinisch Symptome einer Spättoxikose festgestellt wurden. Jeder Blutdruck, der einen Wert von RR 145/90 überstieg und monosymptomatisch auftrat, wurde als Hypertension bei 16 Patientinnen = 4,9 % registriert. Die Diagnose Nephropathie wurde in 26 Fällen = 4,03 % gestellt, präeklampsische Erscheinungen zeigten 7 Frauen, das sind 1,08 %. Ein eklamptischer Anfall, die schwerste Form der Toxikosen, kam bei keiner Patientin zum Ausbruch.

5) Blutungen in der Frühphase:

Blutungen in der ersten Phase der Schwangerschaft müssen ätiologisch besonders herangezogen werden. KNÖRR betont, daß sich bei der Vielfalt der Blutungsur-sachen die Ätiologie der rein schwangerschaftsbedingten Blutungen in der Frühgravi-

dität nur selten klären läßt; ebenso weist HOLLSTEIN darauf hin, daß eine exakte Diagnose nicht zu stellen ist. Ohne Zweifel besteht die Möglichkeit, daß Blutungen in der Frühschwangerschaft einen Faktor für Mißbildungen bedeuten. Die primäre Ursache wäre ein O_2 -Mangel (s. Abschnitt über die allgemeine Aetiologie), der dann anzunehmen ist, wenn es als Zeichen der Nidationsstörung blutet, wenn also ein Abortus imminens vorliegt (HOLLSTEIN). Menstruationsähnliche Blutungen, Erosionsblutungen und ähnliches, die nichts mit Sauerstoffmangel zu tun haben, geben GOECKE mit 0,6 % und KNÖRR sogar mit 3,75 % an. Da häufig Früchte mit schweren Mißbildungen als Abortus enden. (HISS, MALL, GEYER), diskutiert HOLLSTEIN die Frage, welche Folgerung aus der Therapie des Abortus imminens zu ziehen ist. Da nach Literaturangaben die Häufigkeit der Mißbildungen nach drohendem Abort nicht viel höher liegt als die Mißbildungsrate überhaupt, lehnt HOLLSTEIN eine Nichtbehandlung ab. Er fand in Münster bei 259 Müttern von Kindern mit MB 7mal (2,7 %) Blutung in den ersten 3 Monaten.

In Würzburg kam es bei 17 Frauen = 2,64 % in den ersten 5 Monaten zu Blutungen. 13 von ihnen, also 2,02 % bluteten in den ersten zwölf Wochen, 4 = 0,62 % im vierten bzw. fünften Monat.

6) Anomalien der Placenta:

Blutungen am Ende der Schwangerschaft infolge von Anomalien der Placenta zeigten 3 Frauen = 0,46 %.

Die Fehlbildungen der Kinder dieser Frauen erreichten alle Grade. Man sollte annehmen, daß durch diese Nidationsstörungen nur sehr schwere Grade von Ausdifferenzierungsschäden auftreten würden. Doch verteilen sich die Mißbildungen in ihrer Schwere und Bedeutung willkürlich. Von den Störungen der Primitiventwicklung zeigte sich nur 1 Spina bifida, weitere mit dem Leben unvereinbare Schäden waren 1 Acardius amorphus, 2 Kinder mit Nierenanomalien, 1 Vitium cordis neben Extremitätenverstümmelungen.

7) Sonstige Erkrankungen in der Gravidität:

Eine Mutter mit latentem Diabetes mellitus entband einen Knaben mit Meningo-Encephalocoele, Gaumenspalte, Hypospadie, nachdem sie ein Jahr zuvor einen Knaben mit Anencephalus geboren hatte.

Eine andere Frau mit eingestelltem Diabetes mellitus entband nach normal verlaufender Schwangerschaft einen Knaben mit Mikrocephalie. Beide Fälle könnte man als einen Beweis für Glykogenmangel der Frucht ansehen, ausgelöst durch die Stoffwechselstörung der Mutter.

Neurologische Störungen zeigten 2 Mütter: eine Gravide, die seit 9 Jahren an epileptischen Anfällen leidet, gebär einen Anencephalus mit anderen Entwicklungsstörungen; eine Mutter mit multipler Sklerose entband ein reifes Mädchen mit Pes varus, nachdem sie vorher einen Abort hatte.

Nachstehende Tabelle gibt eine Häufigkeitsskala der Störungen in der Schwangerschaft, die Kinder mit Mißbildungen zur Folge hatten:

Übelkeit und Erbrechen	77 = 11,9 %
Pyelitis gravidarum	24 = 3,72 %
Nephropathie	26 = 4,03 %
Blutungen in der Frühphase	17 = 2,64 %
Gallenblasenbeschwerden	9 = 1,39 %
Präeklampsie	7 = 1,08 %
Anomalien der Placenta	3 = 0,46 %
Diabetes mellitus	2 = 0,31 %

Eine Zusammenfassung der Störungen aus der Vielfalt der anamnestischen Angaben zeigt den Prozentsatz der wahrscheinlichen, auf Vermutung beruhenden Ursachen der Mißbildungen im Vergleich zu den unbedeutenden Anamnesen, die keinen aetiologischen Schluß für eine Fehlbildung zulassen.

1. Störfaktoren von seiten der Mutter	41,9 %
2. Blutungen in der Frühphase	3,1 %
3. erbliche Belastung	2,17 %
4. ohne besondere Anamnese	52,9 %

BICKENBACH fand ähnliche Ergebnisse in einem Geburtstengut von 343 Fällen. Die Auszüge aus den Geburtsberichten geben im großen und ganzen gesehen keine befriedigende Erklärung für die Mißbildungsursachen. Es ist zu berücksichtigen, daß spezielle anamnestische Fragen besonders in Richtung auf exogene Ursachen noch garnicht gestellt werden konnten.

ZUSAMMENFASSUNG

Dieser Bericht über die angeborenen Fehlbildungen an der Universitätsfrauen-Klinik Würzburg aus den Jahren 1941 - 1958 vervollständigt die Untersuchungsreihe von 1903 - 1940, bearbeitet von KRAUSE, WEISS und WÜRDEMANN. Ein Kapitel über die neueren Erkenntnisse der kausalen und formalen Genese der MB wird der statistischen Auswertung vorangestellt.

Unter den 25 185 Geburten fanden sich 645 Kinder mit Mißbildungen, das sind 2,65 %. Die Häufigkeit schwankt in den einzelnen Jahren zwischen 0,64 % - 4,01 %. 68 Kinder zeigten Entwicklungsstörungen an mehreren Organen. Die Anzahl der Knaben (59,1 %) überwiegt die der Mädchen (40,9 %). Zweimal wurde ein Pseudohermaphroditismus festgestellt; bei einer hermaphroditen Frucht konnte das Geschlecht nicht bestimmt werden; eine Obduktion unterblieb. Die Lebensaussichten der Kinder mit Mißbildungen sind schon bei der Geburt und in der Neugeborenenperiode um fast ein Viertel verringert. Besonderes Gewicht wurde auf die Auswertung der mütterlichen Anamnese gelegt, speziell auf die Störungen im Verlaufe der Gravidität. Junge Frauen und alte Schwangere entbinden am häufigsten geschädigte Kinder. 43,7 % der Mütter waren Erstgebärende. In 52,9 % der Fälle ist aus der mütterlichen Vorgeschichte keine ätiologische Folgerung in bezug auf die Mißbildungen zu schließen. Störfaktoren von seiten der Mutter, Blutungen in der Frühphase, anomaler Sitz der Placenta können zu 45,2 % als exogene Ursache vermutet werden. Erblieh belastet waren 14 Kinder (2,17 %).

Zum Schluß möchte ich Herrn Professor Dr. med. Karl Burger für die freundliche Überlassung des Themas und Herrn Professor Dr. med. Viktor Dubrausky für die Übernahme des Referats meinen ergebensten Dank aussprechen.

Ebenso danke ich Herrn Privatdozenten Dr. med. Horst Kremling herzlich für die verständnisvolle Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- BOTT:
zit.b. Opitz, De Rudder
- RESIN, N., H.SOMMER:
Mißbildungen und Umweltfaktoren.
Zbl. Gynäk. 19, 1329 (1950)
- AUER, K. H., SEEDORF:
zit. b. Verschuer
- ENEDEK, A. :
Das Schicksal der Frucht nach drohender
Fehlgeburt.
Zschr. Geburtsh. u. Gynäk. 122, 106(1941)
- ESSELHAGEN, Ernst:
zit. b. Krause
- BICKENBACH, W. :
Exogene Ursachen angeborener Mißbildungen.
Arch. Gynäk. 186, 370-379(1955)
- BLACK-SCHEFFER:
zit. b. Werthemann
- BÖÖK, RAYNER:
zit. b. Verschuer
- BOURQUIN:
zit. b. Töndury
- BÜCHNER, F. :
Allgemeine Pathologie (1956)
Urban und Schwarzenberg Verlag, München
- BÜCHNER, F., H. RÜBSAAMEN,
J. CHOMETTE:
Malformations foetales après choc insulinique
chez la lapine gravide.
(Arch. d' anat. path. (1957) 343-345)
Ber. Gynäk. u. Geburtsh. 65, 59(1958)
- BURGER, K. :
Lehrbuch der Geburtshilfe
Springer Verlag, Berlin 1950
- BURGER, K. :
Ergebnisse systematischer orthopädischer
Untersuchungen bei Neugeborenen.
Geburtsh. u. Frauenhk. 13, 505(1953)
- BURKHARDT:
zit. b. Krause
- DANTCHAKOFT:
zit. b. Jost
- DEBRUNNER, H. :
Zur Frage der Vererbung des angeborenen
Klumpfußes.
(Arch. Klaus-Stiftung 15, 185(1940))
Ber. Gynäk. u. Geburtsh. 41, 559(1941)
- DIEFFENBACH, PETTERSON,
BONNIER:
zit. b. Verschuer
- DÖRFLE, R. :
Zur Frage der kindlichen Mißbildungen infolge
Erkrankungen der Mutter an Hepatitis epidemica
während der Schwangerschaft.
Münch. Med. Wschr. (1957), 1664-1667

- DOLL, E.:
Kongenitale Skelettmißbildung eines Säuglings nach Virushepatitis der Mutter in der Schwangerschaft.
Mschr. Kinderhk. 103, 391-393 (1955)
- DRESCHER, H.:
Über die Beziehung zwischen Kindeslage und Luxatio coxae congenita unter besonderer Berücksichtigung der Beckenendlage.
Zbl. Gynäk. 79, 209-211(1957)
- DUBRAUSZKY, V., E. OTT:
Der Einfluß der Spätschwangerschaftstoxikose auf das kindliche Schicksal.
Geburtsh. u. Frauenhk. 8, 376(1948)
- EHRAT:
zit. b. Werthemann
- EICHMANN, E., H. GESENIUS:
Die Mißgeburtenzunahme in Berlin und Umgebung in den Nachkriegsjahren.
Arch. Gynäk. 181, 168-189(1952)
- ESTRADE CAMUNEZ, S.,
SALIDO ESCUDERA, A.:
Aportacion a la casuistica terologica nacional.
Rev. espan. Obstr. 16, 346-353(1957)
Ber. Gynäk. u. Geburtsh. 64, 265(1958)
- FINK, A.:
Mißbildungen und ihre Korrelation zum Gebäralter.
Z. Geburtsh. 147, 214-226(1956)
- FRIEDBERG, V.:
Symposium Spättoxikose. Votr. akadem. Tagg. dtsh. sprech. Prof. u. Priv. Doz. f. Geburtsh. u. Gynäk. v. 15. -17. X. 1957 Basel
Geburtsh. u. Frauenhk. 18, 342(1958)
- FRIEDERISZICK, F. K.:
Über die Möglichkeit von Fruchtschäden nach Ultraschallbehandlung.
Med. Klin. 1248-1250(1952)
- FÖLLMER, W.,
J. BOCKENHEIMER:
Über den Einfluß von Sulfonamiden auf die bestehende Schwangerschaft.
Arch. Gynäk. 181, 232(1951/52)
- FOGH-ANDERSEN:
zit. b. Verschuer
- GEYER, H.:
Dysplastisch-idiotische Kinder ovariell insuffizienter Mütter.
Arch. Gynäk. 181, 277(1952)
- GILLMAN, GILBERT, SPENCER:
zit. b. Lewin u. Fischer
- GIRAUD, P.:
A propos de l'origine des malformations congénitales.
Presse méd. 1125-1126(1952)
Ber. Gynäk. u. Geburtsh. 48, 177(1953)
- GIROUD, A., J. LEFEBORES,
PROST, H. R. DUPUIS:
Malformations des Membres dues à des lésions vasculaires chez le fœtus de rat déficient en acide pantothénique.
J. Embryol. a. Exper. Morphol. 3, 1-12(1953)
Ber. Gynäk. u. Geburtsh. 58, 273(1955)

- GIROUD, A. : Données expérimentales sur les causes des malformations congénitales.
Bull. Acad. Nat. Méd. (Paris) Sér. 3, 196, 337-338
Zbl. Kinderhk. 44, 209(1953)
- GLOOR: zit. b. Werthemann
- GOECKE: zit. b. Hollstein
- GREBE, H. : Erbliche und nichterbliche Anencephalie
Fol. hered. et path. (Pavia) 2, 99-114(1953)
Ber. Gynäk. u. Geburtsh. 51, 327(1954)
- GREBE, H. : Alter der Mutter und kindliche Mißbildungen.
Med. Klin. 297-301(1953)
- GREBE, H. : zit. b. Krause
- GREBE, FREZAL, MAROTAUX: zit. b. Verschuer
- GREGGS: zit. b. Windorfer
- GRUBER: zit. b. Zimmermann
- HADORN: zit. b. Verschuer
- HAILE, H. : Über Schädigungen des Neugeborenen bei Eklampsie.
Z. Geburtsh. Stuttgart 120, 334(1940)
- HAMPERL, H. : Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie (1957)
Springer-Verlag, Berlin
- HELLNER, H. , R. NISSEN, K. VOSSSCHULTE: Lehrbuch der Chirurgie (1957),
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- HISS, MALL: zit. Benedek
- HOHLBEIN, R. : Mißbildungshäufungen und Umwelteinflüsse.
Dtsch. Gesundheitswesen (1952), 281-285
- HOHLWEG, W. : Die Hormone der Keimdrüsen.
in Seitz-Amreich: Biologie u. Path. d. Weibes,
1. Allg. Teil, 529 ff.
Urban und Schwarzenberg-Verlag, Berlin 1953
- HOLLSTEIN, K. : Das Schicksal der Frucht nach drohendem Abortus.
Zbl. Gynäk. 80, 16-21(1958)
- IDELBERGER: zit. b. Wrete
- INGALLS, Th. : The problem of mongolism.
Ann. New York Acad. Sci. 57, 551-557
- INGALLS, Th. , J. BABBOT, R. PHILBROOK: The mothers of mongoloid babies:
a retrospective appraisal of their health during pregnancy.
Obstr. 74, 572-581(1957)

JACOBZINER, H., J. PAKTER,
E. M. GOLD, H. RICH:

A correlative study of congenital malformations. Preliminary report. (84. Ann. Meet. Amer. Publ. Health Assoc., Atlantic City, N. Y. N. Y. State J. Med. 57, 3453-34-57(1957)
Ber. Gynäk. u. Geburtsh. 64, 153(1958)

JOST, A.:

Über die Erzeugung fetaler Zwitterbildung bei der Ratte mit Methylandrostendiol.
Geburtsh. u. Frauenhk. 14, 687-691(1954)

KÄSER, O.:

Die Bedeutung renaler Erkrankungen, namentlich der chronischen Pyelonephritis für die Schwangerschaftstoxikose.
Geburtsh. u. Frauenhk. 18, 335(1958)

KEITER, F.:

Erkenntnis und Irrtum in den Vorstellungen über Erblichkeit beim Menschen.
Vortrag Phys. Medizin Ges. Würzburg 12. V. 59

KEMP, TAGE:

zit. b. Wrete

KERMAUNER:

zit. b. Zimmermann

KLEBANOW, J.,
H. HEGNAUER:

Zur Frage der sekundären germinativen Ovarialinsuffizienz.
Zbl. Gynäk. 1, 50-63(1951)

KLEBANOW, HEGNAUER:

zit. b. Werthemann

KLEES, E.:

Intrauterine Fruchtschädigung durch Trauma in der Gravidität.
Zbl. Gynäk. 73, 1294 (1951)

KNÖRR, K.:

Mißbildungen und Entwicklungsstörungen nach Blutungen in der Frühschwangerschaft.
Geburtsh. u. Frauenhk. 18, 414(1958)

KOWALSKI, M. St., M. REWILAK:

A rare developmental defect of the fetus.
Ginek. polska 28, 161-165 (1957)
Ber. Gynäk. u. Geburtsh. 63, 186(1957/58)

KRAUSE, F.:

Angeborene Mißbildungen. (Untersucht am Geburtsgut der Jahre 1903-1923 der Universitäts-Frauenklinik Würzburg)
Inaug. Diss. Würzburg 1956

KREMLING, H.:

Die Röntgenuntersuchung der Harnorgane während der Schwangerschaft.
Zbl. Gynäk. 74, 1761 ff. (1952)

KREMLING, H.:

Neuere Ergebnisse über den Einfluß der Gravidität auf Physiologie und Pathologie der ableitenden Harnwege.
Med. Klin. 52, 489, 505, 536 (1957)

- KRYP: zit. b. Verschuer
- KÜHNNAU: zit. b. Lewin, Fischer
- KÜHNELT, H. J.,
P. ROTTER-POOL: Die Mißbildungen an der Universitäts-
Frauenklinik Berlin im Spiegel der Embryo-
pathologie.
Zbl. Gynäk. 77, 893-900(1955)
- KUTZKY, STEINERT: zit. b. Büchner
- LAMY, GROUCHY, SCHWEISGUTH: zit. b. Verschuer
- LANDAUER, DURASWAMI, CHOMETTE: zit. b. Büchner
- LAUFER, M.: The problem of the so-called amniotic defects.
Acta chirurg. orthop. traumatol. cecoslow. 21,
113-123(1954)
Ber. Gynäk. 55, 250 (1955)
- LEHMANN, F. E.: Die embryonale Entwicklung, Entwicklungs-
physiologie und experimentelle Teratologie.
im Hdb. Allg. Path. VI, 1. Teil, 1955
- LEWIN, H., G. FISCHER: Über congenitale Mißbildungen
Zbl. 80, 413-429(1958)
- MARTIUS, H., W. BICKENBACH: Lehrbuch der Geburtshilfe.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1956
- MAYER, A.: Über die Mißbildungen infolge von intrauterinen
Traumen und über "Versehen der Schwangeren"
Gynaecologica (Basel) 135, 122-124(1953)
Ber. Gynäk. u. Geburtsh. 48, 227 (1953)
- McKEOWN, Th., B. McMAHON,
C. G. PARSONS: The familiar incidence of congenital malfor-
mations of the heart.
Brit. Heart J. 15, 273-277(1953)
Ber. Gynäk. u. Geburtsh. 54, 265(1954/55)
- McMAHON, McKEOWN: zit. b. Verschuer
- MORCH: zit. b. Verschuer
- MULLER: zit. b. Verschuer
- NAUJOKS, H.: zit. b. Werthemann
- NEEL-SCHULL: zit. b. Verschuer
- OLIM, Ch. B., H. B. TURNER: Anencephaly in fetues of mother with
tetralogy of fallot. Normal infant following
Blalock operation.
J. Americ. Med. Ass. 932-933(1952)
Ber. Gynäk. u. Geburtsh. 47, 340(1952/53)
- OPITZ, H., B. De RUDDER: Pädiatrie. (1957)
Springer-Verlag, Berlin
- OSTERTAG: zit. b. Bickenbach

- PLUMMER, G.:
Anomalies occuring in children exposed in utero to the atomic bomb in Hiroshima. Pediatrics 10, 687-693(1952)
Ber. Gynäk. 49, 344(1953)
- POLANI, CAPBELL
zit. b. Opitz, De Rudder
- RENAULT, J.:
Les malformations congenitales, leur pathogénie, leur prévention.
Bull. Acad. Nat. Méd. (Paris) Sér. 3, 136, 332-3 (1952)
Ber. Gynäk. u. Geburtsh. 47, 418(1952/53)
- RENNERT, WELLER:
zit. b. Krause
- RÖSSLE, GESENIUS:
zit. b. Fink
- RÜBSAAMEN, H.:
Mißbildungen durch O₂-Mangel im Experimente und in der menschlichen Pathologie.
(98. Vers. Ges. Dtsch. Naturforscher u. Ärzte Freiburg i. Br., 15. X. 1954)
Naturwissensch. 42, 319-325(1955)
- RÜBSAAMEN, H., LEDER:
zit. b. Büchner
- SCENDY:
zit. b. Krause
- SCHMID, F.:
zit. b. Opitz, De Rudder
- SCHULTHEISS-LINDNER,
BAMATTER, MURPHY:
zit. b. Krause
- SCHWALBE, E.:
Morphologie der Mißbildungen.
Fischer- Verlag, Jena (1906)
- SCHWARZWEILER:
zit. b. Verschuer
- STIEVE, H.:
Die Oozytenschwäche der alternden Frau.
Zbl. Gynäk. 73, 637(1951)
- STOCKARD:
zit. b. Werthemann
- STRÖM, LARS:
Aetiologie der congenitalen Mißbildungen.
Sv. Läkartidn. 54, 2549-2564(1957)
Ber. Gynäk. u. Geburtsh. 64, 63(1958)
- TALBOT:
zit. b. Werthemann
- TÖNDURY, G.:
Embryonales Wachstum und seine Störungen
Schweiz. Med. Wschr. 83, 175(1953)
- TURPIN:
zit. b. Verschuer
- UHLIG, H.:
Mißbildungen und Abtreibung.
Arch. Kinderhk. 153, 255-262(1956)
- VEAU:
zit. b. Heller, Nissen, Vosschulte
- VERSCHUER, O. v.:
Genetik des Menschen.
Lehrbuch der Humangenetik (1958).
Urban und Schwarzenberg-Verlag, München-Berlin.

- WALLACE, H. M.,
L. BAUMGARTNER,
H. RICH:
Congenital malformations and birth injuries
in New York City.
Pediatrics 12, 525-535 (1953)
Ber. Gynäk. u. Geburtsh. 52, 386 (1954)
- WEISS, W.:
Über die angeborenen körperlichen Mißbildungen
an der Universitätsfrauenklinik Würzburg.
Inaug. Diss. Würzburg 1937
- WERTHEMANN, A.:
Allgemeine Teratologie mit besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse beim Menschen.
im Hdb. Allg. Path. VI. Bd. 1. Teil, 1955
- WERTHEIMER H.:
Relations malformations congénitales avec
l'âge parental et l'ordre de naissance et
répartition du sexe des enfants atteints.
J. Génét. humaine (Genève) 6, 49-63(1957)
Ber. Gynäk. u. Geburtsh. 64, 63(1958)
- WIEDEMANN, H. R.:
Schädigungen der Frucht in der Schwangerschaft.
Med. Mschr. 9, 141-148(1955)
- WINCKELL, MALL, DOLFF:
zit. b. Büchner
- WINDORFER, A.:
Zum Problem der Mißbildungen durch bewußte
Keim- und Fruchtschädigung.
(Med. Klin. 1953, S. 293)
Ber. Gynäk. u. Geburtsh. 50, 186(1953/54)
- WITTE:
zit. b. Benedek
- WORM, M.:
Über die Häufigkeit der Mißbildungen an der
Universitäts-Frauenklinik Greifswald, von
1930-1950.
Geburtsh. u. Frauenhk. 12, 443-447(1952)
- WRETE, M.:
Die congenitalen Mißbildungen, ihre Ursachen
und Prophylaxe.
Stockholm, Almquist u. Wiksell 1955
- WÜRDEMANN, K.:
Über die angeborenen körperlichen Mißbildungen
an der Würzburger Universitäts-Frauen-
klinik 1936-1940.
Inaug. Diss. Würzburg 1942
- ZIMMERMANN, L.:
Über die Häufigkeit totaler Bauchspalten.
Zbl. Gynäk. 22, 885(1958)

LEBENS LAUF

Am 29. Juli 1931 wurde ich als Tochter des verstorbenen praktischen Arztes Dr. med. Bernhard Hermjohanknecht und seiner ebenfalls verstorbenen Ehefrau Maria, geb. Dickmann in Bottrop geboren. Von 1938-1942 besuchte ich die Volksschule und trat dann in die Bottroper Mädchen-Oberschule ein. Von 1943-1949 besuchte ich die Oberschule für Mädchen in Warendorf/Ems. Seit Ostern 1949 war ich auf dem neusprachlichen Mädchengymnasium in Bottrop und bestand dort am 10.3.52 die Reifeprüfung. Darnach begann ich an der Universität Würzburg das medizinische Studium, bestand am 1. März 1955 die ärztliche Vorprüfung und am 14. November 1958 das medizinische Staatsexamen. Seitdem war ich mit der Abfassung der Dissertationsarbeit beschäftigt.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten haben.

Anneliese Hermjohanknecht

IBM-Schreibsatz
Schreibbüro GUGEL Würzburg
BÖHLER-Druck Würzburg